



# Nöroonkolojide PET/MR Görüntüleme

## PET/MR Imaging in Neurooncology

© Seda Gülbahar Ateş, © Ümit Özgür Akdemir

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

### Öz

Pozitron emisyon tomografi/manyetik rezonans (PET/MR) görüntüleme sistemleri standart ve gelişmiş MR sekanslarından elde edilen anatomik ve fonksiyonel bilgi ile PET görüntüsünün sağladığı metabolik ve moleküler bilginin tek seansta elde edilmesi ile nöroonkolojide multiparametrik görüntüleme yaklaşımına olanak sağlamaktadır. Konvansiyonel MR görüntüleme nöroonkolojide standart görüntüleme modalitesi kabul edilmekle birlikte, beyin tümörlerinin değerlendirilmesinde tanısal sınırlılıkları vardır. PET/MR görüntülemede PET ve MR'ın birleştirilmesi, nöroonkolojik görüntülemede tanısal doğruluğu daha da artırma potansiyeline sahiptir. Çocukluklarda ve erişkinlerde ise en sık primer malign santral sinir sistemi patolojileri gliomalardır. Nöroonkolojide primer tanı, tümör derecelendirmesi ve biyopsi yerinin planlanması, tümör yaygınlığının değerlendirilmesi, tedavi ilişkili değişiklikler-rekürren hastalık ayırıcı tanısı endikasyonlarında özellikle F-18 florodeoksiglukoz ve aminoasit işaretli PET radyofarmasötikleri ile PET/MR görüntüleme kullanılabilir. Çalışmalarda PET ve MR'dan elde edilen parametrelerin birlikte kullanımının genel olarak bu endikasyonlarda tanısal performansı artırdığı gösterilmiştir. Bu derlemenin amacı özellikle gliomalarda olmak üzere nöroonkolojide PET/MR görüntülemenin avantajları ve kısıtlılıklarını, PET ile MR bileşenlerinin temellerini ve hibrit PET/MR'ın klinik yerini anlatmaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Pozitron emisyon tomografi/manyetik rezonans görüntüleme, hibrit görüntüleme, glioma, menenjiom, beyin tümörleri

### Abstract

Positron emission tomography/magnetic resonance (PET/MR) imaging systems enable a multiparametric imaging approach in neuro-oncology by combining anatomical and functional information from standard and advanced MR sequences with the metabolic and molecular data provided by PET imaging in a single session. Although conventional MR imaging is considered the standard imaging modality in neuro-oncology, it has diagnostic limitations in the evaluation of brain tumors. The combination of PET and MR in PET/MR imaging has the potential to further enhance diagnostic accuracy in neuro-oncological imaging. The most common primary malignant central nervous system pathologies are gliomas in both children and adults. In neuro-oncology, PET/MR imaging, particularly with F-18 fluorodeoxyglucose and amino acid-labeled PET radiopharmaceuticals, can be used for primary diagnosis, tumor grading and biopsy site planning, assessing tumor extent, and differentiating treatment-related changes from recurrent disease. Studies have generally shown that the combined use of parameters obtained from PET and MR enhances diagnostic performance in these indications. The aim of this review is to explain the advantages and limitations of PET/MR imaging in neuro-oncology, particularly in gliomas, as well as the fundamentals of PET and MR components, and the clinical role of hybrid PET/MR.

**Keywords:** Positron emission tomography/magnetic resonance imaging, hybrid imaging, glioma, meningioma, brain tumors

### Giriş

Beyin ve diğer santral sinir sistemi (SSS) tümörleri nadir olmakla birlikte, tüm yaş gruplarında önemli morbidite ve mortalite sebeplerinden biridir. SSS tümörleri çocuklarda

0-14 yaş arasında en sık, 15-19 yaş arasında ikinci en sık malignite iken, kırk yaş üstü erişkinlerde sekizinci en sık malignitedir. Çocukluklarda ve erişkinlerde ise en sık primer malign SSS patolojileri gliomalardır (1).

### Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Seda Gülbahar Ateş, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

E-posta: sedagulbahar@gazi.edu.tr ORCID ID: orcid.org/0000-0003-0422-0863

Geliş Tarihi/Received: 24.07.2024 Kabul Tarihi/Accepted: 14.10.2024



Copyright© 2024 Yazar. Türkiye Nükleer Tıp Derneği adına Galenos Yayınevi tarafından yayımlanmıştır. Creative Commons Atıf-GayriTicari 4.0 Uluslararası (CC BY-NC 4.0) Uluslararası Lisansı ile lisanslanmış, açık erişimli bir makededir.

Copyright© 2024 The Author. Published by Galenos Publishing House on behalf of Turkish Nuclear Medicine Society. This is an open access article under the Creative Commons AttributionNonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0) License.

Gliomalar primer malign beyin tümörlerinin yaklaşık %80'nini oluşturmaktadır. Primer SSS lenfoması (%7), ependimomların (%3) ve menenjiomların (%2) malign formları diğer primer malign beyin tümörleridir (2).

SSS tümörlerinin patolojisi oldukça heterojen ve karmaşık olup, en son 2021 yılında güncellenen 5. baskı Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) SSS tümörleri patoloji sınıflamasına göre 100'den fazla tipi bulunmaktadır (3). Gliomalar histopatolojik özelliklerine göre astrositoma, oligodendroglioma gibi gruplara sınıflandırılırken, öngörülen biyolojik davranışlarına göre de derecelendirilirler (grade 1-4). Moleküler genetikte son dekatta izlenen gelişmelerle birlikte SSS tümörlerinin tanısı ve sınıflandırması giderek değişmektedir. Günümüzde moleküler değişikliklerle ve histopatolojinin entegre kullanımı ile tabakalı patoloji raporlaması ve sınırlandırması kullanılmaktadır. Örneğin, erişkin diffüz gliomalar 5. DSÖ SSS tümörleri sınıflamasına göre astrositoma-izositrat dehidrogenaz (IDH) mutant, oligodendroglioma-IDH mutant ve 1p/19q kodelesyonu, glioblastoma-IDH wild tip olarak sınıflandırılmaktadır. Katmanlı tanısalla yaklaşımda histopatolojik tanı (diffüz astrositoma gibi), DSÖ derecesi (grade 2 gibi) ve moleküler değişiklikler (IDH mutant veya wild tip gibi) birlikte değerlendirilmektedir (4). Böylece moleküler tanı yöntemlerinden elde edilen bilgi ile daha iyi tanısalla doğruluk, daha titiz prognoz tayini ve tedavi yönetiminin optimizasyonu amaçlanmaktadır (4).

Görüntüleme yöntemleri beyin tümörlerinin değerlendirilmesinde tanı, tedavi planlama ve izlemi, rezidü veya rekürren hastalığın belirlenmesini içeren hasta yönetiminin birçok aşamasında önemli role sahiptir. Nöroonkolojide görüntülemenin temel amacı tümör ile normal beyin dokusu, tedaviye sekonder değişiklikler ve diğer patolojilerin ayrımının yapılmasıdır. Manyetik rezonans (MR) görüntüleme yüksek yumuşak doku rezolüsyonu nedeniyle nöroonkolojide standart görüntüleme modalitesi olarak kabul edilmektedir (5). Standart MR görüntülemeye yardımcı olarak ileri MR tekniklerinin ve çeşitli radyofarmasötikler ile pozitron emisyon tomografinin (PET) kullanımı giderek artmaktadır (6). Özellikle hibrit PET/MR sistemlerinin klinik kullanıma girmesi ile birlikte, standart ve gelişmiş MR sekanslarından elde edilen anatomik ve fonksiyonel bilgi ile farklı radyofarmasötikler ile yapılan PET görüntüsünün sağladığı metabolik ve moleküler bilginin tek seansta elde edilmesi, özellikle nöroonkolojide multiparametrik

görüntüleme yaklaşımına yeni bir boyut kazandırmıştır. PET ve MR'ın birleştirilmesi, nöroonkolojik görüntülemelerde tanısalla doğruluğu daha da artırma potansiyeline sahiptir (6). PET/MR onkolojik görüntülemelerde birçok patolojinin değerlendirilmesinde PET/bilgisayarlı tomografiye (BT) denkleğini ispatlamasına rağmen, günümüzde erişilebilirlik, uzun çekim süreleri gibi çeşitli sebeplerle klinik kullanımda genellikle PET/BT'ye tamamlayıcı olarak görülmektedir. Beyin MR'ın BT'ye belirgin üstünlüğü ve beyin tümörlerinin değerlendirilmesinde multiparametrik görüntülemenin kritik önemi göz önünde bulundurulduğunda, nöroonkolojide PET/MR görüntüleme klinik kullanım alanı olarak öne çıkmaktadır. Merkezimizde de beyin tümörlerinin görüntülenmesinde primer olarak PET/MR kullanılmaktadır. Bu derlemenin amacı özellikle gliomalarda olmak üzere nöroonkolojide PET/MR görüntülemenin avantajları ve kısıtlılıklarını, PET ile MR bileşenlerinin temellerini ve hibrit PET/MR'ın klinik yerini literatür eşliğinde anlatmaktır.

### Nöroonkolojide PET/MR Görüntülemenin Avantajları ve Kısıtlılıkları

PET/BT onkolojik görüntülemelerde hastalıkların birçok aşamasında kritik bilgiler veren, görece kolay ulaşılabilir, tek seansta hızlı görüntülemeye olanak sağlayan, klinik kullanımda ve araştırmalarda kabul görmüş değerli bir görüntüleme modalitesidir. Hibrit PET/MR kameralarının klinik erişilebilirliğinin artması ile birlikte hangi endikasyonlarda PET/BT'nin yerini alabileceği tartışma ve araştırma konusu olmuştur. PET/MR'ın PET/BT'ye göre en önemli avantajları MR'dan kaynaklanan yüksek yumuşak doku rezolüsyonu ile iyonizan radyasyon içermemesidir (7). Nöroonkolojide yumuşak doku rezolüsyonu nedeniyle MR'ın yeri göz önünde bulundurulduğunda, PET/MR görüntüleme ile tek seansta MR ve PET görüntülerinin elde edilmesi ile bu alanda PET/MR'ın PET/BT'ye klinik kullanım üstünlüğü tartışmasında belirgin öne çıkmasını sağlamaktadır. Ayrıca pediatrik hastalarda SSS tümörlerinin sıklığı ve takipte tekrarlayan görüntüleme ihtiyacı nedeniyle MR komponentinden kaynaklı iyonizan radyasyonun olmaması da PET/MR'ın bu alandaki önemli avantajlarından biridir. Özellikle anestezi gereken durumlarda tek seansta PET ve MR görüntüleme sağlanması pediatrik hastalarda oldukça önemlidir (8). Hibrit PET/MR'ın avantajlarından biri de MR temelli hareket düzeltme yöntemlerine olanak sağlamasıdır. Nöroonkoloji hasta grubunda hasta baş hareketlerinin izlenmesi ve hareket

artefaktının düzeltilmesinde MR temelli hareket düzeltme yöntemleri kullanılabilir (9).

PET/MR görüntülemede önemli zorluklardan biri atenüasyon düzeltmesidir. MR temelli atenüasyon düzeltme yöntemlerinde kemik dokunun belirlenememesi görsel ve sayısal değerlendirmeyi etkilemektedir. Özellikle beyin için kranyum nedeniyle kemik yapının atenasyonunun belirlenmesi oldukça önemlidir (7). *Zero echo time* (ZTE) veya *deep-ultrashort echo time* (UTE) gibi yeni geliştirilen yöntemlerin kullanımı atenüasyon düzeltmesinde kranyum kemiklerinin dikkate alınmasını sağlamaktadır (10,11). Bu yeni atenüasyon düzeltme yöntemlerinin beyin PET/MR görüntülemede kullanımı önerilmektedir (12). PET/MR'da atenüasyon düzeltmesi konusunda farklı yöntemler üzerinde çalışmalar devam etmektedir (13). Kliniğimizde nroonkoloji hastalarında PET/MR görüntülemede ZTE temelli atenüasyon düzeltmesi yöntemi kullanılmaktadır.

Onkolojik tüm vücut PET/MR'ın genel dezavantajlarından biri uzun görüntüleme süreleridir. Buna karşılık beyin PET/MR'da görüntüleme zamanı oldukça efektif olarak kullanılmaktadır. PET görüntüleme ile eşzamanlı olarak gerekli MR sekansları alınabilmektedir. Nöroonkolojik görüntülemede belirli özel durumlar (metastatik yayılım olasılığı, spinal kanala ekilim n tanısı vs.) haricinde çoğunlukla hastalara tüm vücut görüntüleme yapılmasına gerek duyulmamaktadır (7,14).

PET/BT'den elde edilen PET görüntüleri ile ayrı bir seansta elde edilen MR görüntülerinin çeşitli yazılımlarla füzyon yapılarak değerlendirilmesi mümkündür. Onkolojide PET/MR uygulamaları için 2023 yılında yayımlanan uluslararası PET/MR ortak öneri kılavuzunda hibrit PET/MR'ın nöroonkolojik uygulamalar için zorunlu olmadığı ve yetkili firmalar tarafından sağlanan ve PET/BT'den elde edilen PET ile MR görüntülerinin birleştirilmesini sağlayan yazılımların çoğunlukla yeterli olacağı ifade edilmektedir (13). Ancak erişilebilir olduğu durumda hibrit PET/MR'da görüntülerin zamansal olarak da eşleşmiş olması ve uzaysal olarak daha iyi bir eşleşmenin olması daha güvenli hasta değerlendirmesine olanak sağlar. PET/MR iř istasyonlarında yazılımlar elde edilen her MR sekansının PET görüntüsü ile füzyon yapılmasını mümkün kılmaktadır. Böylece zamansal ve uzaysal olarak eşleştirilmiş MR ve PET görüntüleri kolaylıkla birbirleriyle korele edilebilmektedir.

## Nöroonkolojide Kullanılan PET Radyofarmasötikleri ve Temel Klinik zellikleri

PET görüntülemede kullanılan radyofarmasötiklerin her biri farklı metabolik sreeri veya reseptörleri hedefleyerek tümör patofizyolojisi hakkında anatomik görüntüleme yöntemleri ile elde edilemeyecek değerli bilgiler sağlamaktadır. Nöroonkoloji kliniğinde ve araştırmalarda en yaygın kullanılan radyofarmasötikler F-18 florodeoksiglukoz (FDG) ve aminoasit işareti radyofarmastiklerdir.

### F-18 FDG ve Nöroonkolojide Yeri

Beyin tümörlerinin görüntülenmesinde klinikte ve araştırmalarda en sık kullanılan ve en kolay erişilebilir radyofarmasötik F-18 FDG'dir. F-18 FDG bir glukoz analogu olup, kanser hücrelerinde izlenen glikoliz artışının görüntülenmesine olanak sağlaması nedeniyle onkolojik PET görüntülemede kullanılan temel radyofarmastikdir. F-18 FDG kan-beyin bariyerinden aktif transportla beyne geçer ve beyin dokusunda fosforile olarak tümör hücrelerinde birikir (15). F-18 FDG PET demans, Parkinsonizm sendromları, epilepsi gibi hastalıklarda beyin glukoz metabolizmasının haritalanmasında da kullanılmaktadır (16).

F-18 FDG PET görüntülemede normal beyin dokusunun fizyolojik yüksek glukoz metabolizması, beyin dokusu ve tümör ayırımında kontrastın azalmasına neden olmaktadır (17). F-18 FDG PET grade 3-4 gliomaların primer tanısında ve diğer malign tümörlerden ayırımında yardımcı bilgiler sağlayabilir ancak özgüllüğü düşüktür. Beyin metastazları ve non-neoplastik lezyonlar (beyin apseleri, fungal enfeksiyonlar, nörosarkoidoz gibi) grade 3-4 gliomalara benzer düzeyde artmış F-18 FDG tutulumu gösterebileceğinden, F-18 FDG PET'in primer tanı ve ayırıcı tanıda özgüllüğü azalmaktadır (17,18,19). Tümör derecesinin belirlenmesi F-18 FDG PET'in görece başarılı olduğu endikasyonlardan biridir. F-18 FDG PET görüntülenmesinde beyin tümörlerinin tutulumunun değerlendirilmesi gri cevher ve beyaz cevherle metabolik aktivitenin kıyaslanmasına dayanmaktadır. Yüksek dereceli gliomaların F-18 FDG tutulumu genellikle normal gri cevhere benzer düzeyde iken, düşük dereceli gliomalar tipik olarak beyaz cevhere benzer düzeyde tutulum gösterirler. Yüksek-düşük dereceli glioma ayırımında tümör/beyaz cevher ve tümör/gri cevher aktivite oranları kullanılabilir (20). Ancak bazı düşük gradeli gliomalar (pilositik astrositom, ganglioglioma,

oligodendrogliyal differansiyasyon gibi) beklenenin aksine yüksek F-18 FDG tutulumu gösterebilmektedir (21,22). Bu nedenle F-18 FDG PET'in tümör derecelendirmesinde kullanımı sınırlı kabul edilmektedir (17). Primer SSS lenfomaları gliomalardan belirgin daha yüksek ve homojen F-18 FDG tutulumu göstermektedir. Bu nedenle primer SSS lenfoması ayırıcı tanısında kullanılabilir (23,24). F-18 FDG PET primer SSS lenfoma tanılı hastalarda tanıda tüm vücudun değerlendirilmesine olanak sağlarken, takipte tedavi yanıtını değerlendirmede kullanılabilir (24,25). Beyin tümörlerinin değerlendirilmesinde diğer önemli görüntüleme endikasyonlarından biri tümör biyopsi yerinin belirlenmesidir. Tümörün daha yoğun F-18 FDG tutulumu izlenen bölgesi daha agresif, daha yüksek dereceli ve viabl tümör dokusu olan tümör alanını göstermektedir. Tümör biyopsi yerinin belirlenmesinin kritik olduğu durumlarda F-18 FDG PET kullanılabilir (26). Beyin dokusunun yüksek fizyolojik F-18 FDG tutulumu nedeniyle tümör yaygınlığının doğru belirlenmesinde ve radyoterapi planlamasında F-18 FDG PET'in sınırlı olduğu kabul edilmektedir (17).

Sınırlı sayıda çalışmada F-18 FDG PET'te metabolik aktivitenin radyoterapi ve/veya kemoterapi sonrasında azalmasının tedavi yanıtı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (27,28). Grade 3-4 gliomalarda tedavi öncesi ve sonrası F-18 FDG tutulumunun prognozu öngördüğü, tedavi öncesi PET'te yüksek F-18 FDG tutulumunun ve tedavi sonrası 6. ayda persistan yüksek F-18 FDG tutulumunun genel sağ kalımla ilişkili olduğu çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (29,30). Ancak klinik kullanımda F-18 FDG PET'in tedavi yanıtı değerlendirmede ve prognozun öngörülmesi amacıyla kullanımı sınırlıdır (17).

Beyin tümörlerinin takibinde tümör rekürrensünün radyasyon nekrozundan ayırımı en önemli klinik zorluklardan biri olup, bu endikasyonla F-18 FDG PET yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak enflamatuvar hücrelerin de F-18 FDG tutması bu endikasyondaki özgüllüğünü sınırlamaktadır (17,24). F-18 FDG tutulumu gri cevherden yüksekse muhtemel tümör rekürrensi, F-18 FDG tutulumu beyaz cevhere benzer veya düşükse muhtemel radyasyon nekrozu olarak değerlendirilebilir. Ancak beyaz cevherden yüksek gri cevherden düşük F-18 FDG tutulumu radyasyon nekrozu, tümör rekürrensi veya her ikisinin birlikteliği ile ilişkili olabilir ve bu durumda MR ile bulguların korelasyonu ve takibi uygun olacaktır (12). Ancak F-18 FDG PET'in rekürrens-radyasyon nekrozu ayırımında özgüllüğünün sınırlı olduğu hasta değerlendirmesinde göz önünde

bulundurulmalıdır. F-18 FDG PET kısıtlılıklarına rağmen diğer radyofarmasötiklerin erişilebilirliğinin sınırlı olması nedeniyle beyin tümörlerinin değerlendirilmesinde özellikle grade 3-4 tümörlerde radyasyon nekrozu-rekürrens ayırımı endikasyonu başta olmak üzere yaygın olarak kullanılmaktadır.

### **Aminoasit İşaretli PET Radyofarmasötikleri ve Nöroonkolojide Yeri**

Günümüzde aminoasit işaretli PET ajanları nöroonkolojide tercih edilen radyofarmasötiklerdir. Malign tümör hücrelerinde aminoasit transportu ve metabolizması artmaktadır. F-18-fluoroetiltirozin (F-18-FET), 11C-metiyonin (11C-MET) ve F-18-fluoro-L-3,4-dihidroksifenilalanin (F-18-DOPA) gibi çeşitli aminoasit işaretli PET radyofarmasötikleri tümör hücrelerinin aminoasit tutulumu ve protein sentezinin işaretleyicisi olarak kullanılabilir. Bu radyofarmasötiklerin tutulumu L-tipi büyük nötral aminoasit taşıyıcılarının (LAT1 ve LAT 2) yüksek ekspresyonu ve fonksiyon artışı ile ilişkilidir (31). 11C'nin kısa yarı ömrü (20 dk) 11C-MET'in yalnızca siklotronu olan merkezlerde kullanımına izin vermektedir. Bu radyofarmasötiklerden en yaygın kullanılanı F-18-FET'dir. F-18-FET radyofarmasötüğü diğerlerinden farklı olarak tutulum ve arınma özellikleri nedeniyle dinamik görüntülemeye, zaman-aktivite grafiklerinin elde edilmesine olanak sağlamaktadır (12). F-18-DOPA'nın beyinde fizyolojik olarak striatumda tutulumu önemli özelliklerinden biri olup, PET görüntülerinin değerlendirilmesinde striatum referans olarak kullanılabilir (12,31).

Aminoasit işaretli PET radyofarmasötiklerinin genellikle normal beyin dokusunda düşük tutulum göstermesi nedeniyle, tümör-normal beyin dokusu ayırımında F-18 FDG'ye göre avantajlı olarak görülmektedirler. Aminoasit işaretli PET görüntüleme, gliomaların primer tanı ve ayırıcı tanısında, tanısal belirsizlik olan olgularda duyarlılık, özgüllük ve doğruluğu artırmaktadır (17). Ayrıca gliomaları non-neoplastik lezyonlardan ayırmada F-18-FET'nin F-18 FDG'ye göre belirgin üstün olduğu gösterilmiştir (17,32). Ancak F-18-FET tutulumunun negatif olması glioma tanısını dışlamamaktadır. Grade 2 gliomaların yaklaşık üçte biri ve çoğu disembriyoplastik nöroepitelyal tümörler (grade 1) F-18-FET negatiftir (33). Ancak grade 3-4 gliomaların büyük çoğunluğunda (>%95) artmış aktivite tutulumu izlenmekte olup, bu tümörler yüksek duyarlılıkla belirlenebilmektedir (34). Yeni tanı

beyin tümörü olan hastalarda F-18-FET tercih edilen PET radyofarmastiğidir (17).

Aminoasit işaretli radyofarmasötiklerin tutulumu karakteristik olarak yüksek dereceli gliomalarda düşük dereceli gliomalardan yüksek olmakla birlikte, tutulum düzeyleri tümör dereceleri ve çeşitli histopatolojik özelliklere (oliodengroglial komponent gibi) göre belirgin değişkenlik gösterebilmektedir. Bu nedenle aminoasit işaretli radyofarmasötiklerin gliomaların derecelendirilmesinde yeri sınırlıdır (17,22,35). Ancak dinamik görüntüleme ile F-18-FET PET'in glioma derecelendirmesinde doğruluğu artabilir (17,36).

Konvansiyonel MR ve F-18 FDG PET'in primer beyin tümörlerinin yaygınlığını belirlemede bilinen sınırlılıklarının aksine, aminoasit işaretli PET görüntüleme tümör yaygınlığını ve infiltrasyonunu daha doğru olarak belirleyebilir ve tümör, dem ve normal beyin dokusu ayırımını yapabilir (37). Aminoasit işaretli PET'in hem kontrastlanan hem kontrastlanmayan tümörlerin sınırlarının belirlenmesinde standart MR görüntülemeye üstün olduğu kabul edilmektedir (17,38,39). Aminoasit işaretli PET görüntüleme tümör sınırlarını ve tümör heterojenitesini daha doğru belirler. Böylece prognozun öngörülmesi, biyopsi yerinin seçilmesi ve cerrahi-radyoterapi planlama açısından oldukça etkindir (17). Ayrıca F-18-FET PET'in IDH mutasyon varlığını öngörmede de başarılı olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (40). Moleküler çalışmaların oldukça önemli olduğu bu hasta grubunda non-invaziv olarak moleküler değişikliklerin PET ile değerlendirilmesi önemli olabilir.

Aminoasit işaretli PET görüntülemede grade 3-4 gliomalarda tedavi sonrasında aktivite tutulumunda ve/veya metabolik aktif tümör hacminde azalmanın tedavi yanıtı ve sağ kalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (41,42). Beyin tümörlerinin takibinde aminoasit işaretli PET radyofarmastiklerinin diğer bir avantajı tamamen tümör spesifik olmamasına rağmen, enflamasyon ve enfeksiyon durumlarından F-18 FDG'ye göre daha az etkilenmeleridir. Bu nedenle aminoasit işaretli PET radyofarmasötikleri tümör rekürrensi ile tedavi sonrası nekroz ve enflamasyondan ayırmada F-18 FDG'den daha başarılıdır (43). Güncel bir meta-analizde yüksek dereceli gliomalarda tümör progresyonunu tedavi ilişkili değişikliklerden ayırmada F-18-FET (%90) ve 11C-MET'in (%93) duyarlılığının F-18 FDG PET'ten (%84) daha yüksek olduğu, ancak özgüllüklerinin benzer olduğu (F-18 FET %85, 11C-MET %82, F-18 FDG %84) gösterilmiştir (44). Düşük ve

yüksek dereceli gliomaların birlikte değerlendirildiği diğer bir güncel meta-analizde ise glioma progresyonunu tedavi ilişkili değişikliklerden ayırmada F-18 FET'in F-18 FDG'ye göre duyarlılığının yüksek (%88 vs. %78) zgllğnn düşük (%78 vs. %87) olduğu bu nedenle ikisinin birlikte kullanımının daha yüksek doğruluk sağlayacağı sonucuna varılmıştır (45). Aminoasit işaretli PET psödoprogresyon, psdoyanıt ve radyasyon nekrozu gibi tedavi ilişkili değişiklikler ile gerçek progresyon ayırımını yapmada yararlıdır. Bu PET ajanları bu tümörlerin çok yönlü değerlendirmesinde F-18 FDG'ye birçok açıdan üstün olduğu bilinmekle birlikte, yaygın kullanımlarındaki en büyük engel birçok ülkede geri ödemesinin olmaması ve erişilebilirliğin sınırlı olmasındır.

### **Diğer Radyofarmasötikler ve Nöroonkolojide Yeri**

F-18-florokolin ve 11C-kolin hücre membranı sentezi-lipid metabolizması belirteçleri olup, malign hücrelerde tutulumları artış gösterir. Kolin işaretli PET radyofarmastiklerinin avantajı beyin dokusunda fizyolojik düşük aktivite tutulumu göstermeleridir. Bu radyofarmasötiklerin dezavantajı tutulumunun tümör mikrodamar dansitesinden ve kan-beyin bariyerinin bozulmasından etkilenmesidir (46). F-18 FET ile F-18 florokolini karşılaştıran küçük hasta serili çalışmalarda düşük dereceli glioma tanısında ve glioma infiltrasyonunu belirlemede F-18-FET'in tanısıl doğruluğunun daha yüksek olduğu gösterilmiştir (47,48). Kolin işaretli PET ajanlarının gliomalarda kullanımı konusunda sınırlı sayıda çalışma mevcut olup daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Tümör hipoksisi progresyon ve tedaviye direnç ile ilişkili önemli bir faktördür. Radyoterapinin etkinliği oksijen bağımlı olarak oluşan serbest radikallere bağlı DNA hasarı ilişkilidir. F-18 floromisonidazol (MISO) ve F-18 fluoroazomisin arabinozid beyin tümörlerinde hipoksi görüntüleme ajanlarıdır. Sadece ciddi hipoksik koşullar altında ve canlı glioma hücreleri içinde hapsolurlar (46). F-18 MISO PET ile tanımlanan tümör hipoksisi yüksek dereceli gliomalarda düşük dereceli gliomalara göre daha sık gözlemlenmiş olup, daha kısa genel sağ kalım ile ilişkili bulunmuştur (49). Bu radyofarmasötiklerin gliomalarda kullanımı ve klinik önemi konusunda oldukça sınırlı sayıda çalışma mevcuttur.

Timidin, DNA sentezinde kullanılan doğal bir pirimidin baz olup, F-18 florotimidin (F-18 FLT) ve 11C-timidin aktif DNA sentezi ve hücre proliferasyonunun belirlenmesinde

potansiyel görüntüleme belirteçleridir. Ancak sağlam kan-beyin bariyerini geçememesi nedeniyle kontrastlanmayan beyin lezyonlarının değerlendirilmesinde sınırlıdır. F-18 FLT tutulum derecesi DNA sentez hızı yanında kan-beyin bariyeri geçirgenliğinden etkilenmektedir (46,50).

Prostat spesifik membran antijeni (PSMA), prostat kanseri hücrelerinde yüksek ekspresyonu gösterilen ve prostat kanserinde yaygın olarak kullanılan bir hedef moleküldür. PSMA'nın ayrıca neovaskülarizasyon durumunda yüksek ekspresyonu gösterilmiş olup, PSMA hedefli radyofarmasötiklerin yüksek gradeli gliomaların tanısında ve rekürrensini belirlemede kullanımı konusunda çalışmalar mevcuttur. PSMA hedefli PET radyofarmasötiklerle yapılan PET/BT ve PET/MR'in yüksek gradeli glioma tanısında yerini değerlendiren bir meta-analizde duyarlılık %98,2, özgüllük %91,2 olarak bulunmuştur (51). Ayrıca bu radyofarmasötiklerin kullanımı glioma tanısında kullanımı teranostik yaklaşım açısından da önemli olup, bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Menenjiomlar en sık beyin tümörleri olup, çoğunluğu benign lezyonlardır. Ancak grade 2-3 menenjiomlar daha agresif olup, yüksek rekürrens ve daha kötü sağ kalım ile ilişkilidir. Somatostatin reseptör 2 (SSTR2) ekspresyonunun menenjiomlarda yüksek düzeyde olması ve beyin dokusunda fizyolojik ekspresyonunun olmaması nedeniyle, SSTR2 menenjiomlar için iyi bir moleküler hedefdir. SSTR hedefli PET görüntülemenin menenjiom tanısında, RT planlamasında kullanımı ve teranostik tedavi yaklaşımı konusunda çalışmalar mevcuttur (52).

### Nöroonkolojide Kullanılan Standart ve İleri MR Görüntüleme Yöntemleri

Konvansiyonel MR görüntüleme nöroonkolojide en temel standart görüntüleme yöntemidir. Nöroonkolojide kullanılan standart MR sekansları kontrast öncesi ve sonrası T1-ağırlıklı görüntüleme, T2-ağırlıklı görüntüleme, T2-tabanlı sıvı zayıflatılmış inversiyon kurtarma (FLAIR) görüntüleme, görünür difüzyon katsayısı (ADC) ile difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG), duyarlılık-ağırlıklı ya da gradient eko görüntülemeleri içermektedir (5).

FLAIR ve T2-ağırlıklı sekanslar kontrastlanmayan tümöral komponentlerin, ödemin ve tedavi ilişkili gliozisin gösterilmesinde yararlıdır. Kontrastlı T1-ağırlıklı görüntüler ise tümör damarlarından kontrast sızıntısını gösterir. Kontrast öncesi T1-ağırlıklı görüntüler ise özellikle antianjiyotik tedavi varlığında kan ürünlerinin

ve tümörden mikro kanamaların ayırımına yardımcı olur. Kontrastlı ve kontrastsız T1-ağırlıklı görüntülerin kıyaslamalı değerlendirmesi gereklidir ve bu kontrastlanan tümör volümünün doğru belirlenmesine yardımcı olur (6). ADC ile DAG su moleküllerinin hareketi ilişkili olup, ADC sekansı su moleküllerinin farklı difüzyon ağırlıklarında ( $b=0,500, 1000$  gibi.) kısıtlanmasının ölçülmesiyle elde edilen nicel verileri sağlar. ADC, farklı difüzyon ağırlıklandırma seviyeleri ( $b$ -değeri ile ölçülen) ile en az üç farklı yönde elde edilen bir dizi sekans ile hesaplanır. Minimum olarak, difüzyon ağırlıklandırması olmayan ( $b=0$  s/mm<sup>2</sup>) ve orta derecede difüzyon ağırlıklandırması olan ( $b=1000$  s/mm<sup>2</sup>) görüntülerin elde edilmesi önerilir (6). Tümör hücre yoğunluğuna bağlı olarak su difüzyonunun kısıtlanması hipointensite ve düşük ADC değerleri ile sonuçlanır. ADC görüntüleri yüksek hücresel yoğunluk izlenen alanların (düşük ADC değerleri) ve ödem alanlarının (yüksek ADC değerleri) gösterilmesinde, tümör tiplerinin ve derecelerinin ayırımında yararlıdır (5,53,54). Örneğin lenfoma gibi tipik olarak yüksek hücresel yoğunluk gösteren tümörlerde glioma ve metastazlara göre ADC hipointensitesi daha yüksek izlenmektedir (54). Ayrıca birçok çalışma tümör derecesi ile difüzyon kısıtlaması arasında pozitif korelasyon olduğunu göstermiştir. Duyarlılık-ağırlıklı MR sekansı ise hemoglobin yıkım ürünlerinin görüntülenmesini sağlayarak kanamanın belirlenmesinde kullanılabilir (55).

MR görüntülerinin değerlendirilmesinde tüm bu sekanslar birlikte bütüncül ve kıyaslamalı olarak değerlendirilerek doğru tanıya ulaşılmaya çalışılmaktadır. Ancak özellikle de tedaviler sonrası değişikliklerle birlikte konvansiyonel MR görüntülemenin tanısız doğruluğu sınırlı kalabilmektedir. Örneğin, kontrastlı T1-ağırlıklı görüntüde kontrastlanma, kan-beyin bariyeri geçirgenliğinde spesifik olmayan bir sebepten ötürü artışla izlenebilirken, T2-ağırlıklı görüntüde sinyal intensitesi dokunun su içeriğinden (ödem) etkilenir (56). Ayrıca bazı beyin tümörlerinin düşük kontrastlanma gösterdiği ya da kontrastlanmadığı bilinmektedir (46).

Nöroonkolojide Yanıt Değerlendirme Çalışma Grubu (RANO) konvansiyonel MR görüntülemeye tümör değerlendirmesi için ölçülebilen lezyon tanımı ve değerlendirme kriterleri geliştirmiştir (57). Ancak konvansiyonel MR görüntüleme ve RANO kriterleri, tümör yaygınlığının belirlenmesi ile psödoprogresyon, psödoyanıt ve radyasyon nekrozu gibi tedavi ilişkili değişikliklerden tümör rezidü/rekürrens ve progresyonunu

değerlendirmede sınırlıdır (5). Bu sınırlılıkların üstesinden gelmek amacıyla konvansiyonel görüntülemeye destekleyici olarak perfüzyon-ağırlıklı MR, MR spektroskopisi, fonksiyonel MR gibi ileri MR teknikleri önem kazanmaktadır.

Perfüzyon-ağırlıklı MR, ekzojen kontrast uygulaması veya endojen su moleküllerinin non-invaziv olarak işaretlenmesi ile dinamik olarak dokunun değerlendirilmesi yolu ile tümör vaskülaritesini ölçen ileri bir MR tekniğidir. Dinamik duyarlılık kontrastı (DSC), *dynamic contrast enhancement* (DCE), ve arteriyel spin etiketleme (ASE) perfüzyon-ağırlıklı MR'ın 3 temel tekniği olup, aralarında en yaygın kullanılanı DSC'dir. Intravasküler kontrast madde verilerek elde edilen DSC'de en yaygın olarak değerlendirilen parametre mikrovasküler yoğunluğa ve yavaş akan kollateral damarlara bağlı olarak tümörlerde artan rölatif serebral kan hacmidir. Ancak bu parametre için tümör dokusundan tedavi ilişkili değişiklikleri ayırt edebilecek yaygın olarak kabul gören bir eşik değer mevcut değildir (58). DSC'nin sınırlılıkları arasında düşük uzaysal çözünürlük, çeşitli artefaktlar ve kan-beyin bariyeri bozulmasından etkilenen rölatif serebral kan hacmi ölçümleri yer alır (5,59). DSC'nin radyasyon nekrozu tümör rekürrensi ayırımında, yüksek-düşük dereceli tümör ayırımında, glioblastom rekürrensi nedeniyle bevacizumab alan hastalarda prognozu belirlemede yardımcı olabildiği çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (58,60,61). DCE ise gadolinyum kontrastının T1 relaksivitesini kullanır ve kanama varlığında DSC'ye göre daha üstündür. ASE, kan damarlarındaki endojen su moleküllerini işaretleyen bir radyofrekans pulsu kullanılarak gerçekleştirilir. Bu su molekülleri, ilgili doku içerisinden geçerken sinyal azalması olarak ölçülebilir. ASE'nin diğer iki perfüzyon-ağırlıklı MR sekansına göre avantajı ekzojen kontrast madde kullanımı gerektirmemesidir (5).

MR spektroskopisi, beyin lezyonunun tek bir vokselle veya tek bir kesitteki birden fazla vokselde veya birden fazla kesitten elde edilen verileri kullanarak *in vivo* olarak suda çözünebilir seçilmiş metabolitleri tespit etmek için kullanılan bir yöntemdir. Bu görüntülemelerde başlıca kullanılan metabolitler kolin, kreatinin, N-asetilaspartattır. Bu moleküllerin manyetik alandaki davranışları kullanılarak non-invaziv olarak dokunun belli bir kesitteki veya belli bir vokseldeki miktarları belirlenebilmektedir (6). MR spektroskopisi klinik kullanıma girmekle birlikte, meta-analizler tümör derecelendirmede ve glioma nüksünü radyasyon nekrozundan ayırt etmedeki

tanısal doğruluğunun yalnızca orta düzeyde olduğunu sonucuna varmıştır (62,63). Fonksiyonel MR, difüzyon tensör görüntüleme, kimyasal değişim doygunluk transferi MR gibi farklı fonksiyonel bilgiler sağlayan ileri MR yöntemleri de mevcut olup, konu kapsamı nedeniyle ayrıntılı bahsedilememiştir. Standart ve ileri MR sekansları beyin tümörlerinin klinik değerlendirilmesinde fonksiyonel ve anatomik değerli bilgiler sunmaktadır.

Hibrit PET/MR görüntüleme sırasında görüntüleme süresinin uygunlaştırılması amacıyla MR sekanslarının optimizasyonu önerilmektedir. Merkezimizde beyin tümörlerinde PET/MR görüntüleme sırasında standart olarak alınan MR sekansları 3D aksiyel T1 Bravo, aksiyel T2 propeller, aksiyel T2 FLAIR, koronal T2 propeller, aksiyel DAG b=0 ve 1000, 3D aksiyel ASE'dir. Rutin olarak kontrastlı MR görüntüleme yapılmazken, klinisyen talebi doğrultusunda post-kontrast 3D T1 ağırlıklı görüntüler elde edilmektedir.

Uluslararası PET/MR ortak öneri kılavuzunda yakın zamanlı ayrıntılı MR görüntülemesi yapılan hastalarda PET/MR çekim protokolü sırasında MR sekanslarının azaltılabileceği önerilmektedir. Küçük hasta serilerinde ileri MR görüntüleme tekniklerinin standart MR ve PET görüntülemeye katkı sağlayabileceği gösterilmiş olsa da henüz yeterli veri bulunmamaktadır (13,64). Ayrıca ileri MR görüntüleme yöntemlerinin görüntüleme işlemlerinin henüz standardizasyonuna ve bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (65,66).

### Nöroonkolojide PET/MR Görüntülemenin Klinik Kullanımı

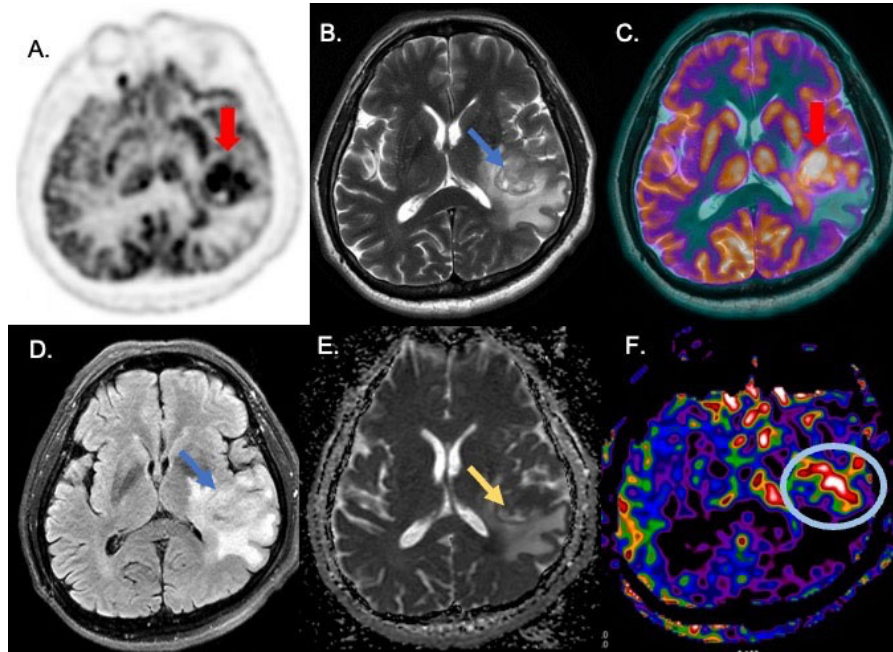
Beyin tümörlerinin değerlendirilmesinde multiparametrik görüntüleme oldukça önemlidir. Konvansiyonel MR ve PET görüntülemelerin beyin tümörlerinin değerlendirilmesinde kendi içindeki sınırlılıkları da göz önünde bulundurulduğunda, hibrit PET/MR görüntüleme tanısal doğruluğu iyileştirebilir. Beyin tümörlerinde hibrit PET/MR görüntülemenin klinik kullanımı ve özellikle PET/BT ile karşılaştırılması konusunda sınırlı sayıda ve genellikle sınırlı hasta sayısına sahip çalışmalar mevcuttur. Nöroonkolojik PET/MR çalışmalarının çoğunluğu gliomalarda aminoasit işaretli PET ajanları (özellikle F-18 FET) ve tedavi ilişkili değişiklikler-rekürren hastalık ayırımı endikasyonu ile ilişkilidir.

### Primer Tanı, Tümör Derecelendirmesi, Biyopsi Yerinin ve Tümör Yaygınlığının Belirlenmesi

Beyin tümörlerinin görüntüleme yöntemleri ile değerlendirilmesinde primer tanıda benign lezyonların malign lezyonlarından ayırt edilmesi, tümörün derecesinin doğru olarak öngörülmesi, biyopsi öncesi tümörün daha agresif alanının belirlenerek biyopsiye rehberlik edilmesi ve tümörün uzanımının belirleyerek tedavi planına yn verilmesi oldukça önemlidir. Güncel Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (NCCN) onkoloji kılavuzuna göre gliomaların değerlendirmesinde primer tanıda PET/BT veya PET/MR'ın kullanımı nerilmezken, bu yöntemlerin biyopsi yerinin ve tümör derecesinin belirlenmesinde katkı sağlayabileceği ifade edilmektedir. Primer SSS lenfomalarının başlangıç değerlendirmesinde sistemik tutulumu belirlemek amacıyla tüm vücut F-18 FDG PET/BT kullanımı önerilmektedir (67).

F-18 FDG PET/MR'ın beyin tümörlerinin primer tanısında ve tümör derecelendirmesinde kullanımı konusunda oldukça sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. F-18 FDG PET/MR tümör derecelendirmesi ve primer tanıda önemli bilgiler sağlayabilir (şekil 1 ve 2). Merkezimizde yapılan F-18 FDG PET, DAG ve perfüzyon-ağırlıklı MR verilerinin gliomalarda biyopsi yerini belirlemedeki yerinin araştırıldığı çalışmada, grade 4 tümör odaklarını diğer odaklardan ayırmada yalnızca PET'ten elde edilen maksimum standart tutulum değerinin ( $SUV_{maks}$ ) ve normalize SUV değerlerinin anlamlı olduğu gösterilmiştir (68). Bu sonuçlar F-18 FDG PET'in MR'a biyopsi yerinin belirlenmesi konusunda katkısı açısından umut verici olmakla birlikte F-18 FDG PET/MR'ın bu alanda kullanımı konusunda daha büyük çalışmalara ihtiyaç vardır.

F-18 FDG PET primer SSS lenfoma tanısında ve sistemik tutulumunun değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (şekil 3). Zhang ve ark. (69) primer SSS lenfoması ve

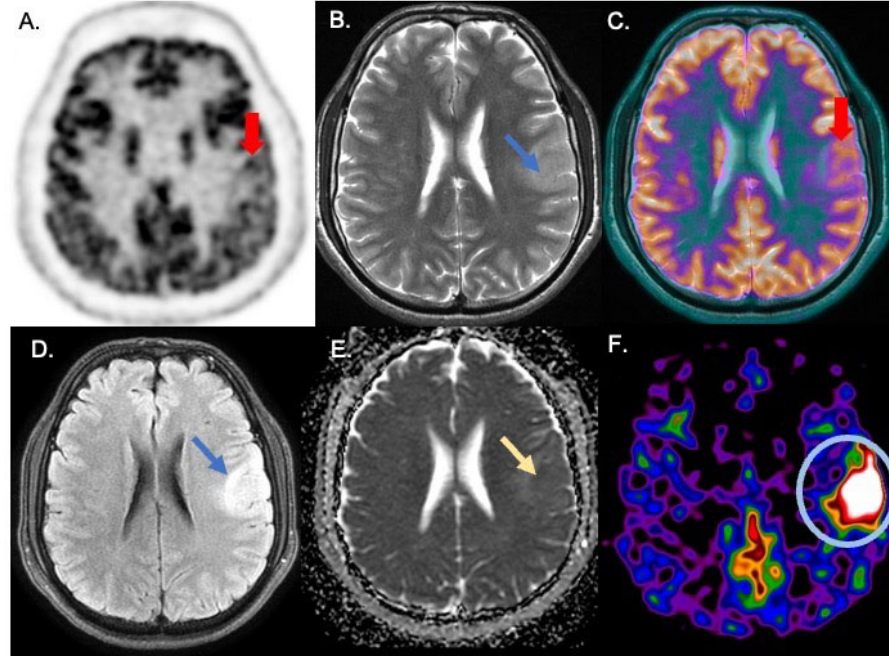


**şekil 1.** Yüksek dereceli glioma-F-18 FDG PET/MR alışması

Altmış yaşında nöbet sonrası intrakraniyal kitle saptanan erkek hastaya primer tanı amacıyla yapılan F-18 FDG PET/MR alışması. A. F-18 FDG PET, B. T2-ağırlıklı MR, C. PET-T2 ağırlıklı MR füzyon, D. FLAIR MR, E. ADC ve F. ASE perfüzyon MR aksiyel görüntüleri. Sol temporoparietal bölgede T2-ağırlıklı MR ve FLAIR (B. ve D., mavi oklar) görüntülerinde çevresinde hiperintens dem alanının eşlik ettiği, en geniş yerinde yaklaşık 3 cm boyutlu heterojen intensiteli lezyon. ADC görüntülerinde (E., sarı ok) deme bağlı rölatif hiperintens alanlar ve lezyonda diffüzyon kısıtlaması alanları izlenmektedir. ASE perfüzyon-MR görüntülerinde (F., mavi yuvarlak) ise lezyon sahasında perfüzyon artışı izlenmektedir. Tanımlanan lezyonda yüksek dereceli glial tümörle uyumlu olarak karşı beyaz ve gri cevherlerden daha yüksek F-18 FDG tutulumu izlenmiştir (A. ve C., kırmızı oklar). Yapılan cerrahi sonucunda patoloji glioblastoma-IDH wild tip, grade 4 tümör ile uyumlu bulunmuştur.

FDG: Florodeoksiglukoz, PET: Pozitron emisyon tomografisi, MR: Manyetik rezonans, ADC: Görünür difüzyon katsayısı, FLAIR: Tabanlı sıvı zayıflatılmış inversiyon kurtarma, ASE: Arteriyel spin etiketleme





**şekil 2.** Düşük dereceli glioma-F-18 FDG PET/MR alışması

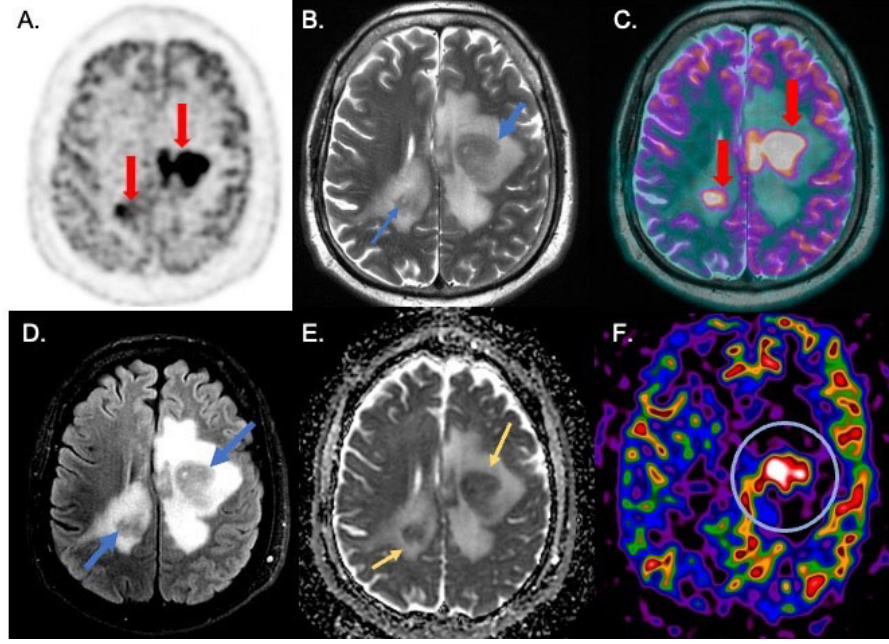
Otuz beş yaşında intrakraniyal kitle saptanan erkek hastaya primer tanı amacıyla yapılan F-18 FDG PET/MR alışması. A. F-18 FDG PET, B. T2-ağırlıklı MR, C. PET-T2 ağırlıklı MR füzyon, D. FLAIR MR, E. ADC ve F. ASE perfüzyon MR aksiyel görüntüleri. Sol parietal bölgede T2 ağırlıklı (B., mavi ok) görüntülerde net seçilemeyen, FLAIR görüntülerde (D., mavi ok) hiperintensiteye neden olan, ADC görüntülerde (E., sarı ok) minimal diffüzyon kısıtlamasına neden olan ve ASE perfüzyon-ağırlıklı MR (F.) görüntülerinde belirgin perfüzyon artışına neden olan kitle lezyonu izlenmiştir. Tanımlanan lezyon PET görüntülerinde gri cevherden düşük düzeyde aktivite tutulumu göstermektedir (A. ve C., kırmızı oklar). Yapılan cerrahi sonrasında patoloji 1p/19q kodelesyonu negatif, diffüz infiltrative düşük dereceli glial tümör ile uyumlu bulunmuştur.

FDG: Florodeoksiglukoz, PET: Pozitron emisyon tomografisi, MR: Manyetik rezonans, ADC: Görünür difüzyon katsayısı, FLAIR: Tabanlı sıvı zayıflatılmış inversiyon kurtarma, ASE: Arteriyel spin etiketleme

yüksek dereceli glioma ayırımında F-18 FDG PET/MR'ı değerlendirdikleri çalışmalarında, DAG MR'da ADC, perfüzyon-ağırlıklı MR'da rölatif serebral kan hacmi ve PET'te rölatif  $SUV_{maks}$ 'ın bu iki hasta grubu için ayırıcı olduğunu, ancak bu parametrelerin birlikte kullanımının tanısal performansı daha da artırdığını (doğruluk %95,4) göstermiştir. Bu nedenle F-18 FDG PET/MR ile multiparametrik görüntüleme, primer SSS lenfoma ön tanısı olan hastalarda non-invaziv olarak primer tanının konulmasında yardımcı olabilir ve tüm vücut görüntüleme sayesinde hastalık yayınlığını ve biyopsi alınacak olası ekstra-kranial bir odağın belirlenmesini sağlayabilir.

Nöroonkolojide primer tanıda aminoasit işaretili PET radyofarmasötikleri ile PET/MR uygulamaları konusunda F-18 FDG'ye göre daha çok çalışma mevcuttur. Brendle ve ark. (70) tarafından yapılan çalışmada F-18-FET PET/MR'ın primer tanı amacıyla kullanıldığında maligniteyi göstermede tanısal doğruluğunun %85 olduğu ve %33

hastada tedavi yönetimini değiştirdiği gösterilmiştir. Mauler ve ark. (71) tarafından yapılan primer tanıda ve biyopsi planlamasında F-18 FET PET ve MR spektroskopiyi değerlendiren hibrit PET/MR alışmasında, F-18-FET'in gliomaları diğer parametrelere göre en yüksek tanısal doğrulukla saptadığı [alıcı çalışma karakteristiği (ROC) analizinde eğri altında kalan alan (AUC): 0,89] ve MR spektroskopi metabolitlerinden en yüksek doğrulukla gliomaları saptayanın kolin/N-asetilspartat (AUC: 0,81) olduğu gösterilmiştir. Ancak bu iki parametrenin kombinasyonunun tanısal performansı artırmadığı gösterilmiştir (71). Verger ve ark. (72) alışmalarında F-18 FET PET ile perfüzyon-ağırlıklı MR'ın tümör derecelendirmesinde benzer tanısal performansa sahip olduğu, birlikte kullanımının tanısal performansı artırmadığını göstermiştir. Pyka ve ark. (73) statik ve dinamik F-18 FET PET ile MR spektroskopi bulgularını değerlendirdikleri hibrit PET/MR çalışmasında ise, multimodal değerlendirmenin düşük-yüksek dereceli



**Şekil 3.** Primer SSS lenfoması-F-18 FDG PET/MR çalışması

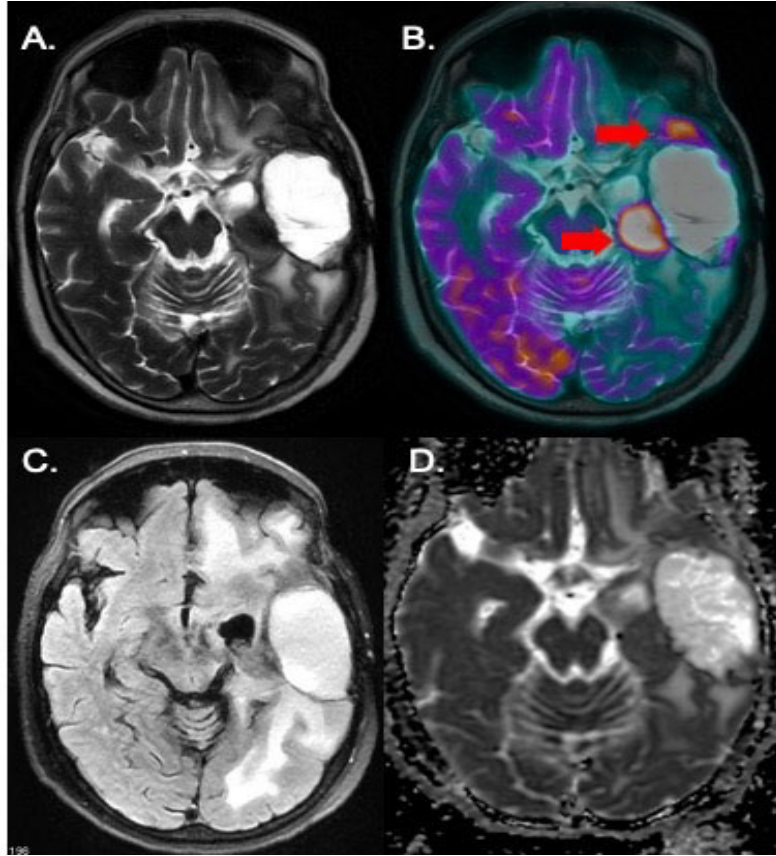
Elli yaşında intrakraniyal kitle saptanan erkek hastaya primer tanı amacıyla yapılan F-18 FDG PET/MR çalışması. A. F-18 FDG PET, B. T2-ağırlıklı MR, C. PET-T2 ağırlıklı MR füzyon, D. FLAIR MR, E. ADC, F. ASE perfüzyon MR aksiyel görüntüleri. Sol parietal ve sağ parietookspital bölgelerde T2-ağırlıklı MR ve FLAIR görüntülerinde (B. ve D., mavi oklar) çevresinde geniş ödem alanlarının eşlik ettiği, ADC görüntülerinde (E., sarı oklar) ödeme sekonder hiperintens alanlar içerisinde diffüzyon kısıtlamasının izlendiği nodüler lezyonlar izlenmiştir. ASE perfüzyon-ağırlıklı (F., mavi yuvarlak) görüntülerde lezyonlardan özellikle büyük olanında perfüzyon artışı izlenmiştir. Yapılan biyopsi sonucunda hasta primer SSS diffüz büyük B hücreli lenfoma tanısı almıştır.

FDG: Florodeoksiglukoz, PET: Pozitron emisyon tomografisi, MR: Manyetik rezonans, ADC: Görünür difüzyon katsayısı, FLAIR: Tabanlı sıvı zayıflatılmış inversiyon kurtarma, ASE: Arteriyel spin etiketleme

tümör ayırımında performansını artırdığını göstermiştir. Harat ve ark. (74) ise F-18 FET PET/MR'ın biyopsi yerini belirlemesi ve tümör derecelendirmesindeki yerini değerlendirdikleri çalışmalarında konvansiyonel MR'da kontrastlanan alan dışında yüksek FET tutulumu gösteren alanların yüksek gradeli gliomayı gösterdiğini ve olguların %30'unda, FET pozitif alanların biyopsi planlamasına dahil edilmesi, biyopsi sonucunu daha yüksek bir tümör derecesine değiştirdiğini göstermiştir. Primer tanıda, tümör derecelendirmesi ve biyopsi yerinin belirlenmesi gibi tedavi öncesi durumlarda PET/MR'ın kullanımı konusundaki çalışmaları değerlendirilirken, özellikle hangi konvansiyonel ve ileri MR sekanslarının kullanıldığı sonuçları değerlendirmede oldukça önemli görünmektedir. F-18 FET PET ve perfüzyon-ağırlıklı MR'dan elde edilen parametrelerin birlikte kullanımının tek başlarına kullanımlarına göre tümörlerin moleküler durumunu (IDH mutasyon) non-invaziv olarak daha iyi öngörebildiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (40). Bu

da tümörlerin non-invaziv genotiplendirmesi açısından oldukça önemli olabilir.

Tümör yaygınlığını değerlendiren çeşitli F-18 FET PET/MR çalışmaları F-18 FET'in MR'dan daha geniş bir tümör hacmini gösterdiğini ve çeşitli MR sekanslarında belirlenen tümör hacmiyle tam örtüşmediği gösterilmiş olup, bu farklı görüntüleme yöntemlerinin farklı biyolojik özellikleri gösterdiği sonucuna varılmıştır (65,75,76). Hibrit PET/MR görüntüleme PET ve MR'dan gelen tamamlayıcı bilgi ile tümör yaygınlığını daha iyi belirleyebilirken bu özellikle cerrahi ve radyoterapi planlanmasında önemlidir. F-18 FET PET'e göre cerrahi planlamasının prognoza etkisini araştıran bir çalışmada rezeksiyon sonrası rezidü FET tutulumunun daha kısa genel sağ kalımla ilişkili olduğu gösterilmiştir (77). Benzer şekilde, cerrahi sonrası 11C-MET PET'in pozitif olmasının progresyona kadar geçen sürenin daha kısa olması ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (78). Ayrıca bu çalışmalar post-operatif rezidü hastalığın belirlenmesi ve post-operatif prognozun öngörülmesi



**Şekil 4.** Operasyon ve RT sonrası izlemde gelişen yüksek dereceli rekürren hastalık F-18 FDG PET/MR çalışması. Altmış altı yaşında kadın hasta, glioblastom-grade 4 nedeniyle 4 yıl önce sol temporal lobdan opere olan hastaya tedavi ilişkili değişiklikler-rekürren hastalık ayırıcı tanısı ile yapılan F-18 FDG PET/MR çalışması. A. T2-ağırlıklı MR, B. PET-T2 ağırlıklı MR füzyon, D. FLAIR MR, E. ADC görüntüleri. T2-ağırlıklı, FLAIR MR ve ADC görüntülerinde (A., C. ve D.) operasyona sekonder kistik-kaviter görünüm ve bu alan çevresinde tedavilere sekonder değişiklikler izlenmektedir. PET-T2 ağırlıklı MR füzyon görüntüsünde (B., kırmızı oklar) operasyon kavitesi anterior ve medial kesiminde rekürren hastalık ile uyumlu fokal artmış aktivite tutulumları izlenmiştir. Bu alanlardan yapılan biyopsiler grade 4-glioblastom ile uyumlu bulunmuştur.

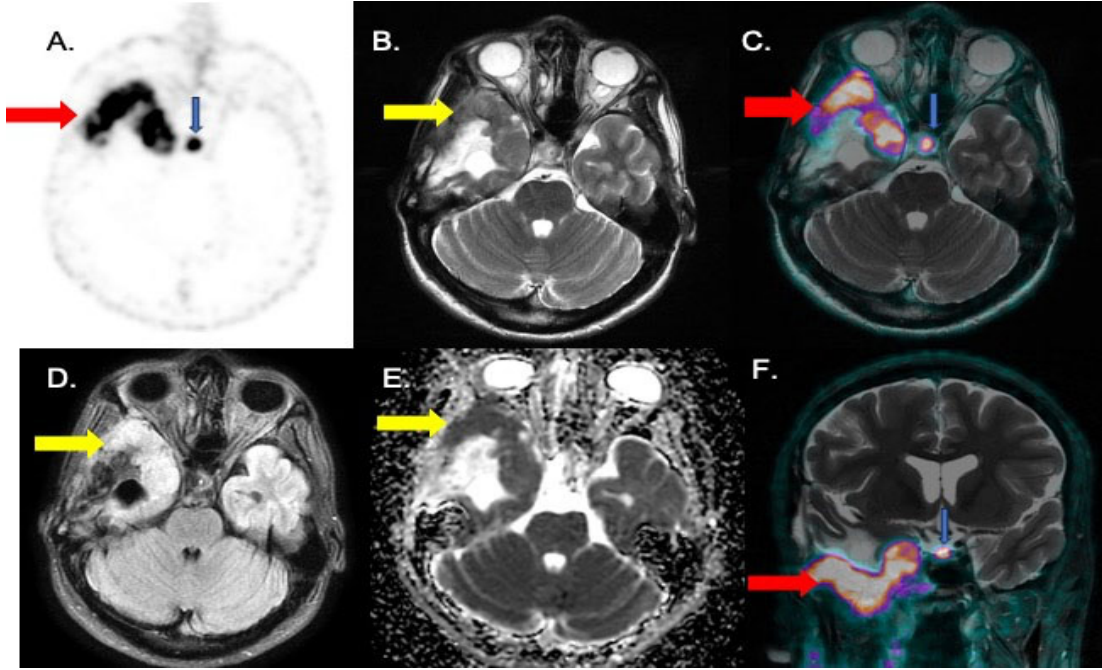
FDG: Florodeoksiglukoz, PET: Pozitron emisyon tomografisi, MR: Manyetik rezonans, ADC: Görünür difüzyon katsayısı, FLAIR: Tabanlı sıvı zayıflatılmış inversiyon kurtarma

açısından da önemli olarak değerlendirilebilir. Ancak aminoasit işaretli radyofarmasötiklerle yapılan PET/MR'ın cerrahi ve radyoterapi planlamasındaki yeri konusunda kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

### Tedavi İlişkili Değişiklikler-Tümör Rekürrensi Ayırıcı Tanısı

Beyin tümörlerinde başlangıç tedavi yönetiminden sonra beyin parankiminde tedavi ilişkili değişiklikler sıkça izlenmekte olup, bu değişiklikler tümör rekürrensini taklit edebileceği gibi rekürrense eşlik edebilmektedir. Bu hastaların takibinde nöroradyolojide en önemli tanısal zorluk tedavi ilişkili değişiklikler-rekürrens ayırımının

yapılmasıdır. Radyoterapi sonrası erken dönemde %20-30 hastada MR görüntülerinde kontrastlanma artışı izlenerek progresyonu taklit edebilir. Bu tedavi ilişkili değişiklikler yeni kontrastlanma alanı veya kontrastlanma sahasında artış olarak izlenebilir. Multiparametrik MR bu nedenle tedaviler sonrası ilk 12 haftada izlenen psödoprogresyon ve tedavilerden 12 hafta sonrasında-aylar veya yıllar sonrasında bile izlenen radyasyon nekrozu gibi tedavi ilişkili değişiklikleri değerlendirmede sınırlıdır (17). Güncel NCCN onkoloji kılavuzlarına göre grade 3-4 tümörlerde rekürrens veya progresif hastalık durumu radyasyon nekrozu/rekürrens ayırımında beyin F-18 FDG PET/BT veya PET/MR'ın kullanılabilirliği önerilmektedir (67).



**Şekil 5.** Rezidü/nüks atipik menenjioma-Ga-68 DOTATATE PET/MR çalışması

(Yirmi üç yaşında, atipik menenjiom nedeniyle 5 yıl önce sağ temporal lobdan opere olan erkek hastaya nüks/rekürren hastalık ön tanısı ile yapılan Ga-68 DOTATATE PET/MR çalışması. A. F-18 FDG PET, B. T2-ağırlıklı MR, C. Aksiyel PET-T2 ağırlıklı MR füzyon, D. FLAIR MR, E. ADC ve F. Koronal PET-T2 ağırlıklı MR füzyon görüntüleri. Ga-68 DOTATATE PET ve füzyon PET/MR görüntülerinde mavi oklarla fizyolojik hipofiz aktivitesi gösterilmiştir (A., C., F.). Sağ temporal bölgede geçirilmiş operasyona sekonder değişiklikler izlenmiştir. Aksiyel T2, FLAIR ve ADC görüntülerinde (sarı oklar) operasyon loju anterolateral, anterior ve medial kesimlerinde izlenen ve infratemporal fossaya doğru uzanan lezyonda PET görüntülerinde yoğun Ga-68 DOTATATE tutulumu izlenmiştir (A., C., F., kırmızı oklar). Bulgular rezidü/nüks menenjiom ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir.)

FDG: Florodeoksiglukoz, PET: Pozitron emisyon tomografisi, MR: Manyetik rezonans, ADC: Görünür difüzyon katsayısı, FLAIR: Tabanlı sıvı zayıflatılmış inversiyon kurtarma

Hibrit F-18 FDG PET/MR'ın kullanımının tedavi ilişkili değişiklikler-rekürrens ayırımında F-18 FDG PET ve MR'ın tanısal sınırlılıklarını giderebileceği düşünülmektedir. Pyatigorskaya ve ark. (79) hibrit F-18 FDG PET ve perfüzyon MR'ın rekürrens/progresyon ile radyasyon nekrozu ayırımında tanısal performansını değerlendirdikleri çalışmalarında, hibrit PET-MR'ın tanısal doğruluğunun (%95) tek başına PET (%63) ve MR (%82) değerlendirmeye göre yüksek olduğu gösterilmiştir. Benzer şekilde Peer ve ark. (80) ile Hojjati ve ark. (81) hibrit F-18 FDG PET ve perfüzyon MR ile yaptıkları çalışmalarda PET ve MR'dan elde edilen parametrelerin kombine kullanımının ayrı ayrı kullanımına göre tanısal doğruluğu iyileştirdiğini göstermiştir. Jena ve ark. (64) yaptığı hibrit F-18 FDG PET, perfüzyon MR ile MR spektroskopi çalışmasında ise nüks lezyonların tespitinde ortalama serebral kan hacmi, ortalama ADC değerleri, kolin/kreatinin oranı, F-18 FDG

hedef/geri plan oranlarının sırasıyla doğrulukları %77,5, %78,0, %90,9, %87,8 bulunmuştur. MR ile PET görüntüleme parametreleri birlikte kullanıldığında tanısal doğruluğun arttığı gösterilmiştir (AUC: 0,935) (64). Bu çalışmalar F-18 FDG PET/MR'ın, PET'ten elde edilen metabolik bilgi ile MR'dan elde edilen fonksiyonel ve anatomik bilgilerin kombine değerlendirmesinin rekürrens değerlendirilmesine katkı sağladığını göstermiştir (Şekil 4).

Aminoasit işaretli PET radyofarmasötikleri ile yapılan hibrit PET/MR çalışmaları da F-18 FDG çalışmalarına benzer şekilde, tedavi ilişkili değişiklikler-rekürrens ayırımında PET ve MR bulguları birlikte değerlendirildiğinde tanısal performansın arttığını göstermiştir. Deuschl ve ark. (82) yaptıkları <sup>11</sup>C MET PET/MR çalışmasında, yalnızca konvansiyonel MR (duyarlılık %86,11, özgüllük %71,43) ve yalnızca PET'e (duyarlılık %96,77, özgüllük %73,68) göre hibrit PET/MR'ın (duyarlılık %97,14, özgüllük %93,33)

tanısal performansı ve değerlendiricinin tanısal güvenini arttığını göstermişlerdir. Benzer şekilde Jabeen ve ark. (83) yaptıkları hibrit 11C-MET PET, perfüzyon ile DAG MR çalışmasında, en iyi tanısal performansı aminoasit PET'in sağladığı (AUC: 0,865), PET'ten elde edilen tümör-geri plan oranı ile perfüzyon MR'dan elde edilen rölatif serebral kan hacmi parametrelerinin kombinasyonunun (AUC: 0,908) tanısal performansı arttırdığına göstermiştir. Brendle ve ark. (70) hibrit F-18 FET PET/MR'ın progresyonu belirlemede tanısal doğruluğunun %93 olduğunu ve progresyon olgularında hasta yönetimini %53 oranında değiştirdiğini göstermiştir. Smith ve ark. (84) ise F-18 FET perfüzyon PET/MR'ın tedavi ilişkili değişikliklerden progresyonu ayırmayı da içeren tanısal zorluk olan hastalarda doğruluğu ve duyarlılığı %86, özgüllüğü %87 olarak bulunurken, konvansiyonel MR'ın doğruluğunun %66 olduğunu göstermiştir. Ayrıca progresyon saptanan %88 hastada klinik yönetimin değiştiği bulunmuştur (84). Pyka ve ark. (85) yaptığı rekürens-tedavi ilişkili değişiklikler ayırımına değerlendirdiği hibrit F-18 FET PET/MR çalışmasında, duyarlılık ve özgüllük oranları sırasıyla statik PET için %80 ve %85 (AUC: 0,86), perfüzyon-ağırlıklı MR için %66 ve %77 (AUC: 0,73), DAG MR için %62 ve %77 (AUC: 0,70) ve dinamik PET için %64 ve %79 (AUC: 0,73) bulunmuş olup, multiparametrik analiz tanısal performansı arttırdığı (AUC: 0,89) gösterilmiştir. Bu alışmalar tedavi ilişkili değişiklikler-rekürens ayırımında hibrit PET/MR'ın katkı sağlayacağını göstermektedir.

### Tedavi Yanıtı Değerlendirme

Aminoasit işaretili PET görüntüleme, glioma tedavisinde yaygın olarak kullanılan temozolamid tedavisine yanıt olarak ortaya çıkan metabolik değişiklikleri, konvansiyonel MR'da görülen morfolojik değişikliklerden daha erken bir aşamada ortaya koymaktadır. Bu nedenle, gerçek tümör progresyonu veya tedavi yanıtının daha erken belirlenmesini sağlamaktadır. Bevacizumab ise dolaşımdaki vasküler endotelial büyüme faktörünü hedefleyen ve serebrovasküler geçirgenliği azaltan bir anti-anjiyogenik kemoterapi ilacıdır. Bu ilaç, reküren yüksek dereceli gliomalarda adjuvan tedavi olarak kullanılmakta olup, kontrast artışını önemli ölçüde azaltmakta ve rezidü tümörün olduğundan az gösterilmesine sebep olmaktadır (psdoyanıt). Ayrıca reküren gliomalarda immnoterapilerin (regorafenib gibi) kullanımı ile psödoprogresyon bulgusunun artması tedavi yanıtını değerlendirmede diğer bir zorluktur (86,87).

Aminoasit işaretili PET görüntülemede grade 3-4 gliomalarda tedavi sonrasında aktivite tutulumunda ve/veya metabolik aktif tümör hacminde azalmanın tedavi yanıtı ve sağ kalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (41,42). Ancak bu konuda hibrit PET/MR ile yapılmış sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Deuschl ve ark. (88) bevacizumab alan reküren glioblastoma multiforme hastalarında 11C MET PET/MR'ın tedavi yanıtını değerlendirmede yerini araştıran çalışmalarında, MR'dan elde edilen morfolojik bulguların ve PET'ten elde edilen metabolik bulguların genel sağ kalımı ve progresyonsuz sağ kalımı öngördüğünü göstermiştir. Lombardi ve ark. (89) tarafından yapılan regarafenib alan reküren glioma hastalarında tedavi yanıtı değerlendirmede F-18-FET PET/MR'ın yerini değerlendirdikleri çalışmada, 18-F FET PET ve ADC lmlerinin genel sağ kalımı öngördüğü gösterilmiştir. Rekren beyin tümörü olan çocuklarda bevacizumab tedavisine yanıtı F-18 DOPA PET/MR ile değerlendiren çalışmada, 4. haftada yapılan görüntülemede metabolik tümör volümünde izlenen yüzdesel değişimin progresyonsuz sağ kalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (90). Ancak bu çalışmalardaki hasta sayıları sınırlı olup, bu konuda multiparametrik değerlendirmenin ele alındığı daha yüksek hasta sayısına sahip PET/MR çalışmalarına ihtiyaç vardır.

### Menenjiom ve Ga-68 DOTATATE PET/MR

Radyolojik olarak menenjiom tanısal şüphesi olan hastalarda Ga-68 DOTATATE PET/BT veya PET/MR'ın kullanılabilceği ve progresif/reküren hastalığı olan menenjiom hastalarında Ga-68 DOTATATE PET/BT veya PET/MR ek inceleme olarak kullanılabilceği önerilmektedir (şekil 5) (67). Menenjiom hastalarında Ga-68 DOTA bağlı SSTR hedefli bileşiklerle (DOTATATE, DOTATOC, DOTANOC) yapılan PET/MR alışması sınırlı sayıdadır. SSTR görüntülemenin menenjiomlarda yüksek tümör/geri plan kontrastı göstermesi nedeniyle tanıda kullanımı önerilmektedir. Menenjiom tanısında Ga-68 DOTATOC PET/MR'ın duyarlılığı %95, özgüllüğü %75 olarak bulunmuştur (91). Ayrıca aynı çalışmacı grubu DAG MR'dan elde edilen ADC değerleri ile SSTR ekspresyonu arasında anlamlı korelasyon olmadığını göstermiş olup, iki verinin birbirini tamamlayıcı nitelikte olduğunu öne sürmüştür (92). Ayrıca bu PET ajanları ile yapılan PET/BT veya PET/MR görüntüleme cerrahi veya radyoterapi öncesinde tümör hacmini daha iyi belirleyebilir ve

radoterapi sırasında risk altındaki organlara gereksiz doz uygulanmasını azaltabilir (24,93).

### Sonuç

Nöroonkolojide hasta yönetimde multiparametrik görüntüleme oldukça önemlidir. Konvansiyonel MR ve PET görüntülemelerin beyin tümörlerinin değerlendirilmesinde kendi sınırlılıkları mevcuttur. Hibrit PET/MR görüntüleme ile zamansal ve uzaysal eşleştirilmiş olarak elde edilen anatomik, fonksiyonel, metabolik ve moleküler parametrelerin kombine kullanımının, beyin tümörlerinin değerlendirilmesinde özellikle tedavi ilişkili değişiklikler-rekürren hastalık ayırımında olmak üzere tüm endikasyonlarda tanısal doğruluğu iyileştirdiği görülmektedir. Bu konuda farklı radyofarmasötiklerle yapılmış geniş hasta serili hibrit PET/MR çalışmalarına ihtiyaç vardır.

### Kaynaklar

- Ostrom QT, Francis SS, Barnholtz-Sloan JS. Epidemiology of brain and other CNS tumors. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2021;21:68.
- Schaff LR, Mellinghoff IK. Glioblastoma and other primary brain malignancies in adults: a review. *JAMA.* 2023;329:574-587.
- Louis DN, Perry A, Wesseling P, et al. The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Neuro Oncol.* 2021;23:1231-1251.
- Torp SH, Solheim O, Skjulsvik AJ. The WHO 2021 Classification of central nervous system tumours: a practical update on what neurosurgeons need to know-a minireview. *Acta Neurochir (Wien).* 2022;164:2453-2464.
- Overcast WB, Davis KM, Ho CY, et al. Advanced imaging techniques for neuro-oncologic tumor diagnosis, with an emphasis on PET-MRI imaging of malignant brain tumors. *Curr Oncol Rep.* 2021;23:34.
- Marner L, Henriksen OM, Lundemann M, Larsen VA, Law I. Clinical PET/MRI in neurooncology: opportunities and challenges from a single-institution perspective. *Clin Transl Imaging.* 2017;5:135-149.
- Miller-Thomas MM, Benzinger TL. Neurologic applications of PET/MR imaging. *Magn Reson Imaging Clin N Am.* 2017;25:297-313.
- Henriksen OM, Marner L, Law I. Clinical PET/MR imaging in dementia and neuro-oncology. *PET Clin.* 2016;11:441-452.
- Catana C, Benner T, van der Kouwe A, et al. MRI-assisted PET motion correction for neurologic studies in an integrated MR-PET scanner. *J Nucl Med.* 2011;52:154-161.
- Delso G, Wiesinger F, Sacolick LI, et al. Clinical evaluation of zero-echo-time MR imaging for the segmentation of the skull. *J Nucl Med.* 2015;56:417-422.
- Navalpakkam BK, Braun H, Kuwert T, Quick HH. Magnetic resonance-based attenuation correction for PET/MR hybrid imaging using continuous valued attenuation maps. *Invest Radiol.* 2013;48:323-332.
- Law I, Albert NL, Arbizu J, et al. Joint EANM/EANO/RANO practice guidelines/SNMMI procedure standards for imaging of gliomas using PET with radiolabelled amino acids and [18F] FDG: version 1.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2019;46:540-557.
- Veit-Haibach P, Ahlström H, Boellaard R, et al. International EANM-SNMMI-ISMRM consensus recommendation for PET/MRI in oncology. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2023;50:3513-3537.
- Schwenzer NF, Stegger L, Bisdas S, et al. Simultaneous PET/MR imaging in a human brain PET/MR system in 50 patients-current state of image quality. *Eur J Radiol.* 2012;81:3472-3478.
- Davide S, Consuelo V, Antonio M, et al. Spatial relationships of MR imaging and positron emission tomography with phenotype, genotype and tumor stem cell generation in glioblastoma multiforme. In: Lee Roy M, editor. *Tumors of the central nervous system.* Rijeka: IntechOpen; 2014. p. Ch. 3.
- Guedj E, Varrone A, Boellaard R, et al. EANM procedure guidelines for brain PET imaging using [18F]FDG, version 3. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2022;49:632-651.
- Albert NL, Weller M, Suchorska B, et al. Response Assessment in Neuro-Oncology working group and European Association for Neuro-Oncology recommendations for the clinical use of PET imaging in gliomas. *Neuro Oncol.* 2016;18:1199-1208.
- Kosaka N, Tsuchida T, Uematsu H, Kimura H, Okazawa H, Itoh H. 18F-FDG PET of common enhancing malignant brain tumors. *AJR Am J Roentgenol.* 2008;190:W365-W369.
- Omuro AM, Leite CC, Mokhtari K, Delattre JY. Pitfalls in the diagnosis of brain tumours. *Lancet Neurol.* 2006;5:937-948.
- Delbeke D, Meyerowitz C, Lapidus RL, et al. Optimal cutoff levels of F-18 fluorodeoxyglucose uptake in the differentiation of low-grade from high-grade brain tumors with PET. *Radiology.* 1995;195:47-52.
- Fink JR, Muzi M, Peck M, Krohn KA. Multimodality brain tumor imaging: MR imaging, PET, and PET/MR imaging. *J Nucl Med.* 2015;56:1554-1561.
- Manabe O, Hattori N, Yamaguchi S, et al. Oligodendroglial component complicates the prediction of tumour grading with metabolic imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2015;42:896-904.
- Zhang G, Li J, Hui X. Use of 18F-FDG-PET/CT in differential diagnosis of primary central nervous system lymphoma and high-grade gliomas: A meta-analysis. *Front Neurol.* 2022;13:935459.
- Horowitz T, Tabouret E, Graillon T, et al. Contribution of nuclear medicine to the diagnosis and management of primary brain tumours. *Rev Neurol (Paris).* 2023;179:394-404.

25. Rozenblum L, Houillier C, Soussain C, et al. Role of positron emission tomography in primary central nervous system lymphoma. *Cancers (Basel)*. 2022;14:4071.
26. Spence AM, Mankoff DA, Muzi M. The role of PET in the management of brain tumors. *Appl Radiol*. 2007;36:8.
27. Spence AM, Muzi M, Graham MM, et al. 2-[(18)F]Fluoro-2-deoxyglucose and glucose uptake in malignant gliomas before and after radiotherapy: correlation with outcome. *Clin Cancer Res*. 2002;8:971-979.
28. Charnley N, West CM, Barnett CM, et al. Early change in glucose metabolic rate measured using FDG-PET in patients with high-grade glioma predicts response to temozolomide but not temozolomide plus radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;66:331-338.
29. Colavolpe C, Metellus P, Mancini J, et al. Independent prognostic value of pre-treatment 18-FDG-PET in high-grade gliomas. *J Neurooncol*. 2012;107:527-535.
30. Omuro A, Beal K, Gutin P, et al. Phase II study of bevacizumab, temozolomide, and hypofractionated stereotactic radiotherapy for newly diagnosed glioblastoma. *Clin Cancer Res*. 2014;20:5023-5031.
31. Galldiks N, Lohmann P, Fink GR, Langen K-J. Amino acid PET in neurooncology. *J Nucl Med*. 2023;64:693.
32. Dunet V, Pomoni A, Hottinger A, Nicod-Lalonde M, Prior JO. Performance of 18F-FET versus 18F-FDG-PET for the diagnosis and grading of brain tumors: systematic review and meta-analysis. *Neuro Oncol*. 2016;18:426-434.
33. Jansen NL, Graute V, Armbruster L, et al. MRI-suspected low-grade glioma: is there a need to perform dynamic FET PET? *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012;39:1021-1029.
34. Rapp M, Heinzel A, Galldiks N, et al. Diagnostic performance of 18F-FET PET in newly diagnosed cerebral lesions suggestive of glioma. *J Nucl Med*. 2013;54:229-235.
35. Jansen NL, Schwartz C, Graute V, et al. Prediction of oligodendroglial histology and LOH 1p/19q using dynamic [(18)F]FET-PET imaging in intracranial WHO grade II and III gliomas. *Neuro Oncol*. 2012;14:1473-1480.
36. Pöpperl G, Kreth FW, Mehrkens JH, et al. FET PET for the evaluation of untreated gliomas: correlation of FET uptake and uptake kinetics with tumour grading. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007;34:1933-1942.
37. Kracht LW, Miletic H, Busch S, et al. Delineation of brain tumor extent with [(11)C]L-methionine positron emission tomography: local comparison with stereotactic histopathology. *Clin Cancer Res*. 2004;10:7163-7170.
38. Pafundi DH, Laack NN, Youland RS, et al. Biopsy validation of 18F-DOPA PET and biodistribution in gliomas for neurosurgical planning and radiotherapy target delineation: results of a prospective pilot study. *Neuro Oncol*. 2013;15:1058-1067.
39. Ledezma CJ, Chen W, Sai V, et al. 18F-FDOPA PET/MRI fusion in patients with primary/recurrent gliomas: initial experience. *Eur J Radiol*. 2009;71:242-28.
40. Song S, Wang L, Yang H, et al. Static (18)F-FET PET and DSC-PWI based on hybrid PET/MR for the prediction of gliomas defined by IDH and 1p/19q status. *Eur Radiol*. 2021;31:4087-4096.
41. Galldiks N, Langen K-J, Holy R, et al. Assessment of treatment response in patients with glioblastoma using O-(2-18F-fluoroethyl)-L-tyrosine PET in comparison to MRI. *J Nucl Med*. 2012;53:1048-1057.
42. Galldiks N, Kracht LW, Burghaus L, et al. Use of 11C-methionine PET to monitor the effects of temozolomide chemotherapy in malignant gliomas. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2006;33:516-524.
43. Almansory KO, Fraioli F. Combined PET/MRI in brain glioma imaging. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2019;80:380-386.
44. de Zwart PL, van Dijken BRJ, Holtman GA, et al. diagnostic accuracy of PET tracers for the differentiation of tumor progression from treatment-related changes in high-grade glioma: a systematic review and metaanalysis. *J Nucl Med*. 2020;61:498-504.
45. Cui M, Zorrilla-Veloz RI, Hu J, Guan B, Ma X. Diagnostic accuracy of pet for differentiating true glioma progression from post treatment-related changes: a systematic review and meta-analysis. *Front Neurol*. 2021;12:671867.
46. Tsiouris S, Bougias C, Fotopoulos A. Principles and current trends in the relative evaluation of glioma with advanced MRI techniques and PET. *Hell J Nucl Med*. 2019;22:206-219.
47. Mišir Krpan A, Hodolič M, Golubić AT, et al. 18F-FET and 18F-choline PET-CT in patients with MRI-suspected low-grade gliomas: a pilot study. *Croat Med J*. 2021;62:310-317.
48. Verburg N, Koopman T, Yaqub M, et al. Direct comparison of [(11)C] choline and [(18)F] FET PET to detect glioma infiltration: a diagnostic accuracy study in eight patients. *EJNMMI Res*. 2019;9:57.
49. Cher LM, Murone C, Lawrentschuk N, et al. Correlation of hypoxic cell fraction and angiogenesis with glucose metabolic rate in gliomas using 18F-fluoromisonidazole, 18F-FDG PET, and immunohistochemical studies. *J Nucl Med*. 2006;47:410-418.
50. Muzi M, Spence AM, O'Sullivan F, et al. Kinetic analysis of 3'-deoxy-3'-18F-fluorothymidine in patients with gliomas. *J Nucl Med*. 2006;47:1612-1621.
51. Muoio B, Albano D, Dondi F, et al. Diagnostic accuracy of PET/CT or PET/MRI using PSMA-targeting radiopharmaceuticals in high-grade gliomas: a systematic review and a bivariate meta-analysis. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12:1665.
52. Filippi L, Palumbo I, Bagni O, Schillaci O, Aristei C, Palumbo B. Somatostatin receptor targeted PET-imaging for diagnosis, radiotherapy planning and theranostics of meningiomas: a systematic review of the literature. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12:1666.
53. Hilario A, Ramos A, Perez-Nuñez A, et al. The added value of apparent diffusion coefficient to cerebral blood volume in the preoperative grading of diffuse gliomas. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2012;33:701-707.

54. Guo AC, Cummings TJ, Dash RC, Provenzale JM. Lymphomas and high-grade astrocytomas: comparison of water diffusibility and histologic characteristics. *Radiology*. 2002;224:177-183.
55. Ferda J, Ferdová E, Hes O, Mraček J, Kreuzberg B, Baxa J. PET/MRI: Multiparametric imaging of brain tumors. *Eur J Radiol*. 2017;94:A14-A25.
56. Montagne A, Toga AW, Zlokovic BV. Blood-brain barrier permeability and gadolinium: benefits and potential pitfalls in research. *JAMA Neurol*. 2016;73:13-14.
57. Wen PY, Macdonald DR, Reardon DA, et al. Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group. *J Clin Oncol*. 2010;28:1963-1972.
58. Patel P, Baradaran H, Delgado D, et al. MR perfusion-weighted imaging in the evaluation of high-grade gliomas after treatment: a systematic review and meta-analysis. *Neuro Oncol*. 2017;19:118-127.
59. Jain R. Measurements of tumor vascular leakiness using DCE in brain tumors: clinical applications. *NMR Biomed*. 2013;26:1042-1049.
60. Law M, Yang S, Wang H, et al. Glioma grading: sensitivity, specificity, and predictive values of perfusion MR imaging and proton MR spectroscopic imaging compared with conventional MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2003;24:1989-1998.
61. Schmainda KM, Zhang Z, Prah M, et al. Dynamic susceptibility contrast MRI measures of relative cerebral blood volume as a prognostic marker for overall survival in recurrent glioblastoma: results from the ACRIN 6677/RTOG 0625 multicenter trial. *Neuro Oncol*. 2015;17:1148-1156.
62. Wang Q, Zhang H, Zhang J, et al. The diagnostic performance of magnetic resonance spectroscopy in differentiating high-from low-grade gliomas: A systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol*. 2016;26:2670-2684.
63. Zhang H, Ma L, Wang Q, Zheng X, Wu C, Xu BN. Role of magnetic resonance spectroscopy for the differentiation of recurrent glioma from radiation necrosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Radiol*. 2014;83:2181-2189.
64. Jena A, Taneja S, Jha A, et al. Multiparametric evaluation in differentiating glioma recurrence from treatment-induced necrosis using simultaneous (18)F-FDG-PET/MRI: a single-institution retrospective study. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2017;38:899-907.
65. Mauler J, Maudsley AA, Langen KJ, et al. Spatial relationship of glioma volume derived from (18)F-FET PET and volumetric MR spectroscopy imaging: a hybrid PET/MRI study. *J Nucl Med*. 2018;59:603-609.
66. Henriksen OM, Larsen VA, Muhic A, et al. Simultaneous evaluation of brain tumour metabolism, structure and blood volume using [(18)F]-fluoroethyltyrosine (FET) PET/MRI: feasibility, agreement and initial experience. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016;43:103-112.
67. Nabors LB, Portnow J, Ahluwalia M, et al. Central nervous system cancers, version 1.2024, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2024;18:1537-1570.
68. Şeker K, Çeltikçi E, Aydos U, et al. Quantitative parameters from 18F-FDG PET/MRI reveal intratumoral heterogeneity in primer brain tumors confirmed by pathology. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021;48.
69. Zhang S, Wang J, Wang K, et al. Differentiation of high-grade glioma and primary central nervous system lymphoma: Multiparametric imaging of the enhancing tumor and peritumoral regions based on hybrid 18F-FDG PET/MRI. *Eur J Radiol*. 2022;150:110235.
70. Brendle C, Maier C, Bender B, et al. Impact of 18F-FET PET/MRI on clinical management of brain tumor patients. *J Nucl Med*. 2022;63:522-527.
71. Mauler J, Lohmann P, Maudsley AA, et al. Diagnostic accuracy of MR spectroscopic imaging and 18F-FET PET for identifying glioma: a biopsy-controlled hybrid PET/MRI study. *J Nucl Med*. 2024;65:16-21.
72. Verger A, Filss CP, Lohmann P, et al. Comparison of 18F-FET PET and perfusion-weighted MRI for glioma grading: a hybrid PET/MR study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44:2257-2265.
73. Pyka T, Krzyzanowska I, Rominger A, et al. Multiparametric characterization of intracranial gliomas using dynamic [18F] FET-PET and magnetic resonance spectroscopy. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12:2331.
74. Harat M, Rakowska J, Harat M, et al. Combining amino acid PET and MRI imaging increases accuracy to define malignant areas in adult glioma. *Nat Commun*. 2023;14:4572.
75. Göttler J, Lukas M, Kluge A, et al. Intra-lesional spatial correlation of static and dynamic FET-PET parameters with MRI-based cerebral blood volume in patients with untreated glioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44:392-397.
76. Filss CP, Galldiks N, Stoffels G, et al. Comparison of 18F-FET PET and perfusion-weighted MR imaging: a PET/MR imaging hybrid study in patients with brain tumors. *J Nucl Med*. 2014;55:540-545.
77. Ort J, Hamou HA, Kernbach JM, et al. 18F-FET-PET-guided gross total resection improves overall survival in patients with WHO grade III/IV glioma: moving towards a multimodal imaging-guided resection. *J Neurooncol*. 2021;155:71-80.
78. Seidlitz A, Beuthien-Baumann B, Löck S, et al. Final results of the prospective biomarker trial PETra: [11C]-MET-accumulation in postoperative PET/MRI predicts outcome after radiochemotherapy in glioblastoma. *Clin Cancer Res*. 2021;27:1351-1360.
79. Pyatigorskaya N, Sgard B, Bertaux M, Yahia-Cherif L, Kas A. Can FDG-PET/MR help to overcome limitations of sequential MRI and PET-FDG for differential diagnosis between recurrence/progression and radionecrosis of high-grade gliomas? *J Neuroradiol*. 2021;48:189-194.
80. Peer S, Gopinath R, Saini J, Kumar P, Srinivas D, Nagaraj C. Evaluation of the diagnostic performance of f18-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography, dynamic susceptibility contrast perfusion, and apparent diffusion coefficient in differentiation between recurrence of a high-



- grade glioma and radiation necrosis. *Indian J Nucl Med.* 2023;38:115-124.
81. Hojjati M, Badve C, Garg V, et al. Role of FDG-PET/MRI, FDG-PET/CT, and dynamic susceptibility contrast perfusion MRI in differentiating radiation necrosis from tumor recurrence in glioblastomas. *J Neuroimaging.* 2018;28:118-125.
  82. Deuschl C, Kirchner J, Poeppel TD, et al. (11)C-MET PET/MRI for detection of recurrent glioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2018;45:593-601.
  83. Jabeen S, Arbind A, Kumar D, et al. Combined amino acid PET-MRI for identifying recurrence in post-treatment gliomas: together we grow. *Eur J Hybrid Imaging.* 2021;5:15.
  84. Smith NJ, Deaton TK, Territo W, et al. Hybrid (18)F-fluoroethyltyrosine PET and MRI with perfusion to distinguish disease progression from treatment-related change in malignant brain tumors: the quest to beat the toughest cases. *J Nucl Med.* 2023;64:1087-1092.
  85. Pyka T, Hiob D, Preibisch C, et al. Diagnosis of glioma recurrence using multiparametric dynamic 18F-fluoroethyl-tyrosine PET-MRI. *Eur J Radiol.* 2018;103:32-37.
  86. Soni N, Ora M, Jena A, et al. Amino acid tracer PET MRI in glioma management: what a neuroradiologist needs to know. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2023;44:236-246.
  87. Prather KY, O'Neal CM, Westrup AM, et al. A systematic review of amino acid PET in assessing treatment response to temozolomide in glioma. *Neurooncol Adv.* 2022;4:vdac008.
  88. Deuschl C, Moeninghoff C, Goericke S, et al. Response assessment of bevacizumab therapy in GBM with integrated 11C-MET-PET/MRI: a feasibility study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2017;44:1285-1295.
  89. Lombardi G, Spimpolo A, Berti S, et al. PET/MR in recurrent glioblastoma patients treated with regorafenib: [(18)F]FET and DWI-ADC for response assessment and survival prediction. *Br J Radiol.* 2022;95:20211018.
  90. Gauvain K, Ponisio MR, Barone A, et al. (18)F-FDOPA PET/MRI for monitoring early response to bevacizumab in children with recurrent brain tumors. *Neurooncol Pract.* 2018;5:28-36.
  91. Milosevic A, Styczen H, Grueneisen J, et al. Evaluation of [(68)Ga]-DOTATOC PET/MRI in patients with meningioma of the subcranial and intraorbital space. *J Nucl Med.* 2023;64:1185-1190.
  92. Milosevic A, Styczen H, Haubold J, et al. Correlation of the apparent diffusion coefficient with the standardized uptake value in meningioma of the skull plane using [68]Ga-DOTATOC PET/MRI. *Nucl Med Commun.* 2023;44:1106-1113.
  93. Mahase SS, Roth O'Brien DA, No D, et al. [(68)Ga]-DOTATATE PET/MRI as an adjunct imaging modality for radiation treatment planning of meningiomas. *Neurooncol Adv.* 2021;3:vdab012.